

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

Ref 5
(abstract)

(11)Publication number : 06-009638

(43)Date of publication of application : 18.01.1994

(51)Int.Cl.

C07D487/04

A61K 31/505

A61K 31/505

A61K 31/505

A61K 31/505

(21)Application number : 04-201733

(22)Date of filing : 19.06.1992

(71)Applicant : UBE IND LTD

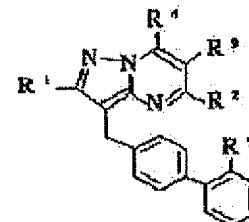
(72)Inventor : KUROKI YOSHIKI
TAKAMURA SHINJI
UENO HITOSHI
NAKAKOSHI ICHIRO
FUJIWARA HIROSHI
KIMURA TOMIO

(54) PYRAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a pyrazolopyrimidine derivative having excellent angiotensin II antagonism, effective as a therapeutic agent and a preventing agent for diseases such as hypertension and congestive heart failure on which angiotensin II antagonism is effective.

CONSTITUTION: A compound of the formula (R¹ is H, SH, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkylthio, alkoxy or alkyl which may contain substituent group A or phenyl; R² to R⁴ are H, halogen, OH, SH, alkoxy, alkylthio, carboxyl which may be esterified with lower alcohol, amino which may be substituted with lower alkyl, carbamoyl or lower alkyl which may be substituted with substituent group B or phenyl; R⁵ is CN or carboxyl which may be esterified with lower alkyl or tetrazol-5-yl which may contain substituent group C) such as 2-n-propyl-5-methyl-3-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]parazolo[1,5-a]pyrimidine.



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-9638

(43)公開日 平成6年(1994)1月18日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 4 2	7019-4C		
A 6 1 K 31/505	ABN			
	ABU			
	ACV			
	AEQ	9360-4C		
審査請求 未請求 請求項の数1(全 20 頁)				

(21)出願番号 特願平4-201733

(22)出願日 平成4年(1992)6月19日

(71)出願人 000000206

宇部興産株式会社

山口県宇部市西本町1丁目12番32号

(72)発明者 黒木 良明

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 高村 真司

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 上野 均

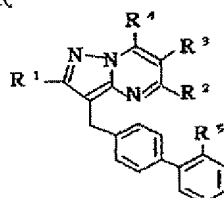
山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピラゾロピリジン誘導体

(57)【要約】

【構成】一般式



〔式中、 R^1 は水酸基、メルカプト基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、あるいは置換基Aを有していてもよいアルキル基、フェニル基を表し、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコールでエステル化されてもよいカルボキシル基、低級アルキル基で置換されていてもよい、アミノ基、カルバモイル基、あるいは置換基Bを有していてもよい低級アルキル基、フェニル基を表し、 R^5 はシアノ基、低級アルコールでエステル化されてもよいカルボキシル基、または置換基Cを有していてもよいテトラゾー

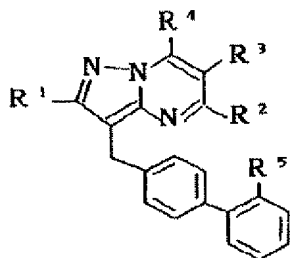
ル-5-イル基を表す〕で示されるピラゾロピリジン誘導体。

【効果】この化合物は、すぐれたアンジオテンシンⅠⅠ拮抗作用をし、高血圧症、鬱血性心不全などアンジオテンシンⅠⅠ拮抗作用が有効である疾患の治療・予防薬として有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔1〕、

【化1】



〔式中、R¹ は水素基、メルカプト基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、あるいは置換基Aを有していてもよいアルキル基、フェニル基を表し、

R²、R³ およびR⁴ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコールでエステル化されていてもよいカルボキシル基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、あるいは置換基Bを有していてもよい低級アルキル基、フェニル基を表し、

R⁵ はシアノ基、低級アルコールでエステル化されていてもよいカルボキシル基、または置換基Cを有していてもよいテトラゾール-5-イル基を表す〕で示されるピラゾロピリミジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬として優れた作用を有する新規なピラゾロピリミジン誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明は、優れたアンジオテンシンⅡ拮抗作用を有し、高血圧症、鬱血性心不全、腎不全、緑内障あるいはアルドステロン過剰症などの疾病または症状の治療に有用な新規ピラゾロピリミジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】温血動物における血圧の調節機構の一つとしてレニン・アンジオテンシン系(RAS)が知られている。その中心的な役割を果たしているアンジオテンシンⅡはアンジオテンシンⅠからアンジオテンシン変換酵素(ACE)の作用により生成するペプチドホルモンであり、血管系に作用して収縮(血圧上昇)を起こさせる。また、副腎に作用してアルドステロンの合成と分泌を促進し、血圧上昇を起こさせることが知られている。RASと高血圧の関係は、例えば、アンジオテンシンⅡの生成を抑制するアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)の高血圧症に対する臨床上的有用性により明らかにされている。

【0003】一方、アンジオテンシンⅡの作用を受容体レベルで阻害するアンジオテンシンⅡ拮抗薬は、A

2

CE阻害薬と同様に高血圧症の治療に有用であると考えられる。これまで多くのアンジオテンシンⅡ拮抗作用を有するペプチド性類縁体が報告されてきたが、アゴニスト作用を有する、経口投与では無効であるなどの問題があった。最近、非ペプチド性アンジオテンシンⅡ拮抗薬が報告されており、例えば、特開昭63-23868号公報、特開平3-5480号公報、特開平3-223284号公報および特開平3-236377号公報にはイミダゾール及びその関連誘導体が開示され、また、特開平1-287071号公報および特開平3-218371号公報にはピロール、ピラゾール、トリアゾール誘導体などが開示されている。

【0004】しかしながら、本発明のピラゾロピリミジン誘導体類がアンジオテンシンⅡ拮抗作用を有することは全く知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、種々検討を重ねた結果、一般式〔1〕で表される新規ピラゾロピリミジン誘導体が優れたアンジオテンシンⅡ拮抗作用を有しており、従って、高血圧症、鬱血性心不全、腎不全あるいはアルドステロン過剰症などの治療薬として極めて有用であることを見出した。本発明は、経口、または非経口投与により優れたアンジオテンシンⅡ拮抗作用を発明する新規な化合物を提供することを目的とする。

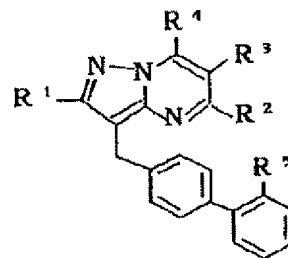
【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式

〔1〕、

【0007】

【化2】



【0008】〔式中、R¹ は水酸基、メルカプト基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、あるいは置換基Aを有していてもよいアルキル基、フェニル基を表し、R²、R³ およびR⁴ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコールでエステル化されていてもよいカルボキシル基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、カルバモイル基、あるいは置換基Bを有していてもよい低級アルキル基、フェニル基を表し、R⁵ はシアノ基、低級アルコールでエステル化されていてもよいカルボキシル基、または置換基Cを有して

10

20

30

40

50

いてもよいテトラゾール-5-イル基を表す]で示されるピラゾロピリミジン誘導体。

【0009】本発明の化合物は一般式〔I〕において、 R^1 は水酸基、メルカプト基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、置換基Aを有していてもよいアルキル基、または置換基Aを有していてもよいフェニル基である。

【0010】 R^1 のアルケニル基は、例えばエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、2-メチル-2-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、2-ブテン-1-イル基、3-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-イル基などの炭素数2~8個、特に2~4個の直鎖状もしくは分岐状の少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含むアルケニル基を挙げることができる。 R^1 のアルキニル基は、例えばエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、3-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基などの炭素数2~8の直鎖状または分岐状の少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含むアルキニル基を挙げることができる。 R^1 のシクロアルキル基は、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基など炭素数3~6個、特に3~5個のシクロアルキル基を挙げることができる。 R^1 のアルキルチオ基は、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基などの炭素数1~4の直鎖状もしくは分岐状のアルキルチオ基を挙げることができる。 R^1 のアルコキシ基は、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*n*-ヘプチルオキシ基、*n*-オクチルオキシ基などの炭素数1~8個、特に1~4個の直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基を挙げることができる。

【0011】本発明の化合物は一般式〔I〕において、 R^1 の「置換基Aを有していてもよい」と表される置換基Aとしては、それぞれ独立して、水酸基、メルカプト基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1~4個の直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などの炭素数1~4個の直鎖状もしくは分岐状の低級アルコキシ基、また、例えばメチルチオ基、エチル

チオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基などの炭素数1~4個の直鎖状または分岐状の低級アルキルチオ基、そして、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子などのハロゲン原子、特にフッ素原子、塩素原子を挙げることができる。

【0012】 R^1 の置換基Aを有していてもよいアルキル基は、置換基を有していないアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基などの炭素数1~8個、特に1~4個の直鎖状または分岐状のアルキル基を挙げることができる、あるいは、置換基Aを有するアルキル基としては、上記の置換基を有していないアルキル基に前記の置換基A（低級アルキル基を除く）を少なくとも1個有するアルキル基を挙げることができる。 R^1 の置換基Aを有していてもよいフェニル基は、フェニル基、または前記の置換基Aを有するフェニル基であればよい。 R^1 におけるそのような置換基Aを1個有するフェニル基としては、例えば2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-ブチルフェニル基などの低級アルキル基を有するフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-プロポキシフェニル基、3-プロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-ブトキシフェニル基などの低級アルコキシ基を有するフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基などハロゲン原子を有するフェニル基を好適に挙げることができる。 R^1 において前記の置換基Aを2個有するフェニル基としては、例えば2, 3-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、2-エトキシ-3-メトキシフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、2-エチル-3-メチルフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、3-ブロモ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、2-クロロ-3-エチルフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、4-クロロ-3-エトキシフェニル基、2-ブロモ-3-メトキシフェニル基、4-ブロモ-3-メチルフェニル基などを好適に挙げることができる。または、 R^1 において、前記の置換基Aを3個有するフェニル基としては、例えば3, 4, 5-トリメチルフェニル基などの任意に炭素数1~4のアルキル

基、炭素数1～4のアルコキシ基、または、ハロゲン原子からなる群から選択される3個の置換基で置換されたトリ置換フェニル基を好適に挙げることができる。

【0013】 R^1 は、フェニル基、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基のような炭素数1～4個を有する直鎖状もしくは分岐状のアルキル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基のような炭素数1～4個を有する直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基を置換基Aとして有する炭素数1～4個を有する直鎖状もしくは分岐状のアルキル基、例えば上記に定義したアルキル基のいずれか1個以上の水素原子がフッ素原子または塩素原子で1個以上置換されているハロゲン化アルキル基、例えばエチニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロペン-1-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、2-ブテン-1-イル基のような炭素数2～4個を有する直鎖状もしくは分岐状のアルケニル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基のような炭素数3～5個を有するシクロアルキル基、または、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基のような炭素数1～4個を有する直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基などが好ましい。

【0014】 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコールでエステル化されていてもよいカルボキシル基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、あるいは置換基Bを有していてもよい低級アルキル基、または置換基Bを有していてもよいフェニル基である。 R^2 、 R^3 および R^4 の低級アルコキシ基は、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基などの炭素数1～4個、特に1～3個の直鎖状もしくは分岐状の低級アルコキシ基を挙げることができる。 R^2 、 R^3 および R^4 の低級アルキルチオ基は、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基のような炭素数1～4個、特に1～3個の直鎖状もしくは分岐状の低級アルキルチオ基を挙げることができる。

【0015】 R^2 、 R^3 および R^4 の低級アルコールでエステル化されていてもよいカルボキシル基は、カルボキシル基、もしくは、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコールのような炭素数1～3個を有する直鎖状もしくは

は分岐状の低級アルキル基をもつアルコールでエステル化されているカルボキシル基を挙げることができる。 R^2 、 R^3 および R^4 の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基、もしくは、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基のような炭素数1～3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基を少なくとも1個有するアミノ基を挙げることができる。 R^2 、 R^3 および R^4 の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基は、カルバモイル基、もしくは、例えば*N*-メチルカルバモイル基、*N*-エチルカルバモイル基、*N*、*N*-ジメチルカルバモイル基、*N*、*N*-ジエチルカルバモイル基のような炭素数1～2個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基を少なくとも1個有するカルバモイル基を挙げることができる。

【0016】本発明の化合物は一般式〔I〕において、 R^2 、 R^3 および R^4 の「置換基Bを有していてもよい」と表される置換基Bとしては、それぞれ独立して水酸基、メルカプト基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子のようなハロゲン原子、特にフッ素原子、塩素原子、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基のような炭素数1～4個、特に1～3個の直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などのメチルアルコール、エチルアルコール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコールのような炭素数1～3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基をもつ低級アルコールでエステル化されているカルボキシル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基のような炭素数1～4個、特に1～3個の直鎖状もしくは分岐状の低級アルコキシ基、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基のような炭素数1～4個、特に1～3個の直鎖状もしくは分岐状の低級アルキルチオ基、例えばジエチルアミノ基、ジメチルアミノ基のような炭素数1～3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基で置換されているアミノ基、または、例えば*N*-メチルカルバモイル基、*N*-エチルカルバモイル基、*N*、*N*-ジメチルカルバモイル基、*N*、*N*-ジエチルカルバモイル基のような上記低級アルキル基で置換されているカルバモイル基などが挙げることができる。

【0017】 R^2 、 R^3 および R^4 の置換基Bを有していてもよい低級アルキル基は、置換基を有していない低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*

10

20

30

40

50

7

ープロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基のような炭素数1~4個、特に1~3個の直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基を挙げることができ、あるいは置換基Bを有する低級アルキル基としては、前記の置換基を有していない低級アルキル基に上記の置換基B（低級アルキル基を除く）を少なくとも1個有する低級アルキル基を挙げることができる。 R^2 、 R^3 および R^4 の置換基Bを有していてもよいフェニル基は、前記 R^1 における置換基Aを有していてもよいフェニル基と同じであればよい。

【0018】 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、例えばフッ素原子または塩素原子のようなハロゲン原子、例えばメチルアルコール、エチルアルコールのような炭素数1~2個を有する直鎖状もしくは分岐状のアルキル基をもつアルコールでエステル化されているカルボキシル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基などの炭素数1~3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルコキシ基、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基などの炭素数1~3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルキルチオ基、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基のような炭素数1~3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基、例えば水酸基を置換基としてもつ炭素数1~3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基、例えば前記で定義した低級アルキル基のいずれか1個以上の水素原子がフッ素原子、塩素原子のようなハロゲン原子で置換されたハロゲン化低級アルキル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基のような炭素数1~3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルコキシ基を置換基としてもつ炭素数1~3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基、または、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基のような炭素数1~3個を有する直鎖状もしくは分岐状のアルキルチオ基を置換基としてもつ炭素数1~3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基が好ましい。

【0019】本発明の化合物は一般式〔I〕において、 R^5 はシアノ基であり、 R^5 の低級アルコールでエステル化されていてもよいカルボキシル基は、カルボキシル基、もしくは、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコールのような炭素数1~3個を有する直鎖状もしくは分岐状のアルキル基をもつアルコールでエステル化されているカルボキシル基を挙げることができ、または R^5 の置

8

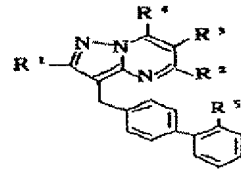
換基Cを有していてもよいテトラゾール-5-イル基は、テトラゾール-5-イル基を挙げることができ、あるいは、フェニル基または炭素数1~3個を有するアルコキシ基で少なくとも1個以上の水素原子が置換されている、炭素数1~3個を有する直鎖状もしくは分岐状の低級アルキル基で置換されていてもよいテトラゾール-5-イル基を挙げることができる。 R^5 はカルボキシル基、テトラゾール-5-イル基、例えばメチルアルコールあるいは、エチルアルコールでエステル化されているカルボキシル基、または、例えばトリフェニルメチル基もしくはメトキシメチル基で置換されているテトラゾール-5-イル基が好ましい。

【0020】また、本発明の化合物に適当なアルカリ、または酸を作用させることによって、非毒性の、薬理的に有効な塩にすることができる。このような薬理的に許容される塩としては、本発明の化合物に関して可能なものであれば何でも良いが、例えばアンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩などを挙げることができる。更に、化合物によっては例えば水和物などの溶媒和物になる場合、または互変異性体、二重結合に伴う位置異性体、不斉に伴う光学異性体が存在する場合があるが、ラセミ体及び光学活性体も含めてこれらのものが本発明の範囲に入ることはいうまでもない。本発明の化合物はインビボで、例えば酵素反応などにより一般式〔I〕の親化合物を遊離する形に化学的に修飾してもよい。このようなプロドラッグは、例えば薬理的に許容される代謝上不安定なエステル誘導体である。この様なエステルの例としては、メチルまたはエチルエステルのような低級アルキルエステルが挙げられる。上記エステル体に加えて、本発明はその範囲内に他の薬理的に許容される相当物、即ちインビボで一般式〔I〕の親化合物に変換されるような薬理的に許容される形の一般式〔I〕の化合物も含む。

【0021】本明細書において用いる略号を以下に示す。Me（メチル基）、Et（エチル基）、Pr（*n*-プロピル基）、iPr（イソプロピル基）、cPr（シクロプロピル基）、Bu（*n*-ブチル基）、Tet（1H-テトラゾール-5-イル基）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、Ph（フェニル基）。前記一般式〔I〕を有する化合物として、以下の表に例示する化合物をあげることができる。

【0022】

【表1】



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1 2 3	Me	H Me Me	H H H	Me Me OMe	COOH
4 5 6 7 8 9 10 11 12	Et	H Me Me Me Me Me Et Et	H H H H Me Me Me H H	Me Me OH OMe H Me OMe Me SMe	
13 14 15 16 17 18 19	Pr	H Me Me Me Me COOH COOH	H H H H H H H	Me Me OMe NH ₂ NMe ₂ Me OMe	
20 21 22 23 24 25	Bu	H H H Me Me CH ₂ OH	H COOH COOH H Me H	Me Me OMe Me Me Me	
26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37	Me	H H Me Me Me Me Me Me Me Et OH	H H H H H H H Me COOH H H	Me OMe H Me OH Cl OMe OEt Me OH OMe OH	
					Tet

【0023】

【表2】

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
38	Et	H	H	H	Tet
39		H	H	Me	
40		H	COOH	Me	
41		H	H	OMe	
42		Me	H	H	
43		Me	H	Me	
44		Me	H	OH	
45		Me	H	Cl	
46		Me	H	OMe	
47		Me	H	SMe	
48		Me	H	COOH	
49		Me	Me	Me	
50		Me	COOH	OH	
51		Me	COOH	Cl	
52		Me	COOH	OMe	
53		Me	CH ₂ OH	OH	
54		Me	CH ₂ CH ₂ OH	OH	
55		CF ₃	H	CF ₃	
56		Et	H	Et	
57		Et	H	OMe	
58		COOH	H	OH	
59		COOH	H	OMe	
60		COOH	H	Me	
61		CONH ₂	H	Me	
62		CONMe ₂	H	NMe ₂	
63		OH	H	OH	
64		OH	Me	OH	
65		OMe	H	OMe	
66		OH	H	NH ₂	
67		H	H	H	
68	Pr	H	H	Me	
69		H	COOH	Me	
70		H	H	OMe	
71		Me	H	H	
72		Me	H	Me	
73		Me	H	OH	
74		Me	H	Cl	
75		Me	H	OMe	
76		Me	H	OPr	
77		Me	H	SEt	
78		Me	H	COOH	
79		Me	COOH	H	
80		Me	COOH	OH	
81		Me	COOH	Cl	
82		Me	COOH	OMe	
83		Me	Me	Me	
84		Me	Me	OH	
85		Me	Me	Cl	
86		Me	Me	OBu	
87		Me	Me	SEt	
88		Me	CH ₂ OH	Me	

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
89	Pr	Me	CH ₂ CH ₂ OH	OH	Tet
90		CF ₃	H	CF ₃	
91		CF ₃	H	OH	
92		CF ₃	H	Cl	
93		CF ₃	H	OEt	
94		CF ₃	H	SP _r	
95		Et	H	Me	
96		Et	H	Et	
97		Et	H	Bu	
98		Et	H	OH	
99		Et	H	Cl	
100		Et	H	OMe	
101		Et	H	OP _r	
102		Et	H	SMe	
103		Et	CH ₂ OH	OH	
104		Et	H	COOH	
105	Bu	COOH	H	OH	Tet
106		COOH	H	OMe	
107		COOH	H	Me	
108		CONH ₂	H	Me	
109		CONMe ₂	H	NMe ₂	
110		CH ₂ OH	H	H	
111		CH ₂ OH	H	Me	
112		OH	Me	OH	
113		OMe	H	OMe	
114		OH	H	NH ₂	
115		Ph	H	OH	
116		H	H	H	
117		H	H	Me	
118		H	COOH	Me	
119		H	H	OMe	
120	Bu	Me	H	H	Tet
121		Me	H	Me	
122		Me	H	Cl	
123		Me	H	OMe	
124		Me	H	SMe	
125		Me	H	COOH	
126		Me	Me	Me	
127		Me	COOH	Cl	
128		Me	COOH	OMe	
129		Me	CH ₂ OH	OH	
130		Me	CH ₂ OMe	OMe	
131		CF ₃	H	CF ₃	
132		Et	H	Et	
133		Et	H	OMe	
134		COOH	H	OEt	
135		COOH	H	Me	
136		CONH ₂	H	Me	
137		CONMe ₂	H	NMe ₂	
138		OH	Me	OH	
139		OMe	H	OMe	

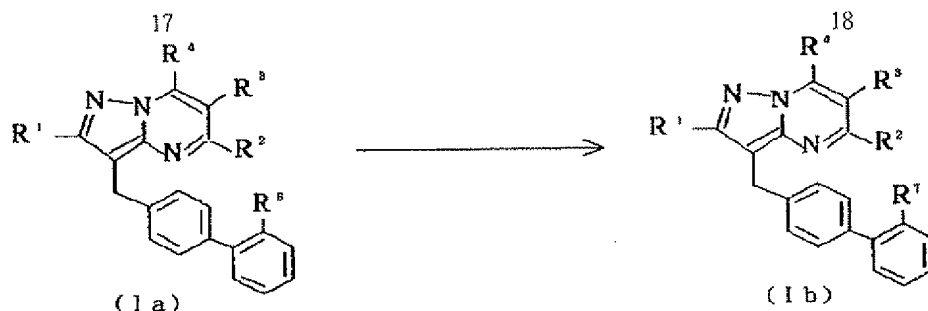
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
140 141	Bu	OH Me	H H	NH ₂ OH	Tet
142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154	cPr	H H H Me Me Me Me Me Me Me Et COOH	H H H H H H H H H Me COOH H	Me OH OMe H Me COOH Cl OMe OEt Me OH OMe Me	
155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167		H H H Me Me Me Me Me Me Me Et COOH	H H H H H H H H H Me COOH H	Me OH OMe H Me COOH Cl OMe OEt Me OH OMe Me	
168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188		H H H Me Me Me Me Me Me Me Me Me Me Me Me CF ₃ Et CONMe ₂ COOH COOH CONH ₂	H H COOH H H H H H H Me COOH COOH CH ₂ OH CH ₂ OMe H H H H H	H Me Me OMe H Me Cl OMe SMe COOH Me Cl OMe OH OMe CF ₃ Et NMe ₂ Et Me Me	

【0026】本発明の一般式〔I〕で表される化合物は、以下の方法に従って容易に製造される。

【0027】反応(1)は、一般式〔I〕における置換

基R⁵（前記と同義）の変換に関する反応であり、反応式(1)、

【式1】



【0028】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は前記と同義。 R^5 は式 $-\text{CN}$ 、及び $-\text{COOR}^6$ で示される基、 R^7 は式 $-\text{COOH}$ 、及び $-\text{Tet}$ で示される基であり、 R^6 は置換基を有していてもよい炭素数1～4の低級アルキル基を意味する。〕で表される。反応(1)は、さらに詳しくは、化合物(1a)がベンゼン環上にシアノ基を持つ場合、種々のアジド化合物と反応させてテトラゾール体(1b)に変換するか、あるいはアルカリまたは酸存在下、加水分解してカルボン酸体(1b)に変換するものであり、化合物(1a)がベンゼン環上にアルコキシカルボニル基を持つ場合、アルカリまたは酸存在下、加水分解してカルボン酸体(1b)に変換するものである。

【0029】テトラゾール体(1b)に変換するには、ベンゼン環上にシアノ基を持つ化合物(1a)1モルに対してアジド化合物を1～3モル程度使用し、溶媒中で反応を行う。上記のアジド化合物は、たとえば、トリアルキルスズアジド、トリフェニルスズアジドなどの有機スズアジド化合物、アジ化水素酸などが挙げられる。上記反応溶媒は、たとえばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、トルエン、ベンゼン、キシレンなどが挙げられる。上記の反応に有機スズアジド化合物を用いる時は、トルエン、ベンゼン、キシレンなどの溶媒中で加熱還流しながら10～40時間程度反応させるか、あるいは、塩化トリブチルスズなどのハロゲン化トリアルキルスズとナトリウムアジドを加えて、系中でスズアジド化合物に変換して反応させることもできる。また、ア*

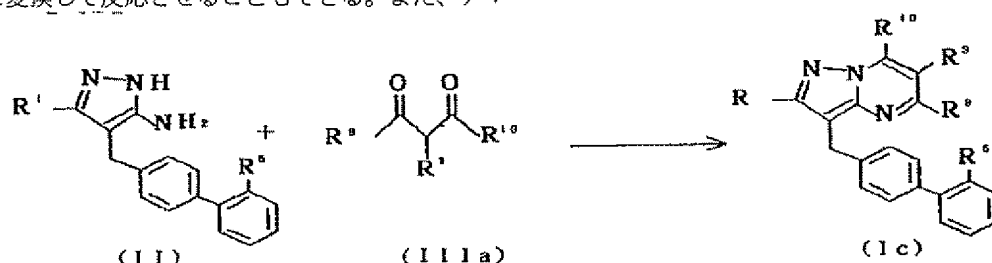
10* ジ化水素酸を反応させる時は、ナトリウムアジドと塩化アンモニウムを化合物(1a)に対して1～3倍モル程度使い、ジメチルホルムアミド中100～130℃程度で1～3日程度反応させる。この間、ナトリウムアジドと塩化アンモニウムを適量加えることによって、反応を促進させることが好ましい。

【0030】また、加水分解によりカルボン酸体(1b)に変換するには、ベンゼン環上にシアノ基、またはアルコキシカルボニル基を持つ化合物(1a)1モルに対してアルカリを1～3倍モル程度使用し、通常、メタノール、エタノール、エチレングリコールなどの水を含むアルコール類などの溶媒中で反応させる。上記反応に使用するアルカリは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどが挙げられる。反応温度は室温～還流温度であり、反応時間は1～10時間程度で行うことができる。酸による加水分解は、通常、塩酸、希塩酸、硫酸、希硫酸などの鉱酸類と加熱して行う。また、酢酸、ギ酸などの有機酸(好ましくは酢酸、ギ酸)を溶媒として用いることもできる。反応は、室温～還流温度、1時間～3日程度で行うことができる。

30 【0031】反応(2)は、有機溶媒中3-アミノピラゾール(II)と種々のβ-ジケトン(II Ia)を用いて縮合閉環反応を行い、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(1c)を得るものであり、反応式(2)、

【0032】

【式2】



【0033】〔式中、 R^1 、 R^3 及び R^5 は前記と同義であり、 R^6 および R^{10} は、同一でも異なってもよく、置換基を有していてもよいC1～4の低級アルキル基、フェニル基を意味する。〕で表される。この縮合反応は、3-アミノピラゾール(II)1モルに対してβ-ジケトン(II Ia)を1～4倍モル程度使用し、エ

タノールなどの溶媒中、室温～環流温度、1～24時間程度で行うことができる。また、必要に応じて、触媒量のピペリジンなどを加えて反応を促進させることもできる。

【0034】反応(3)は、有機溶媒中3-アミノピラゾール(II)と種々のβ-ケトエステル(II Ib)

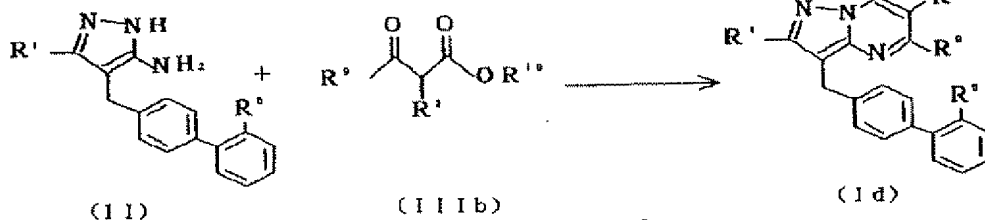
19

20

を用いて縮合閉環反応を行い、7-ヒドロキシ体 (I d) を得るものであり、反応式 (3)、

* 【0035】

* 【式3】



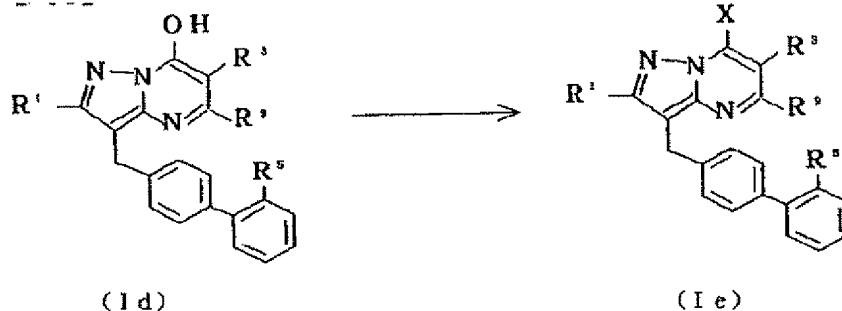
【0036】【式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^9 及び R^{10} は前記と同義。】で表される。この縮合反応は、3-アミノピラゾール (I I) 1モルに対して β -ケトエステル (I I I b) を1~4倍モル程度使用し、酢酸、エタノールなどの溶媒中、室温~還流温度、1時間~2日間程度で行うことができる。また、エタノールなどのアルコール溶媒を用いるときは、必要に応じて、触媒量~等モル倍量の適当な塩基を加えて反応を促進させること※

※ともできる。このような塩基としては、例えば、ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシドなどが挙げられる。

【0037】反応 (4) は、7-ヒドロキシ体 (I d) を、ハロゲン化することにより、7-ハロゲン体 (I e) を得るものであり、反応式 (4)、

【0038】

【式4】



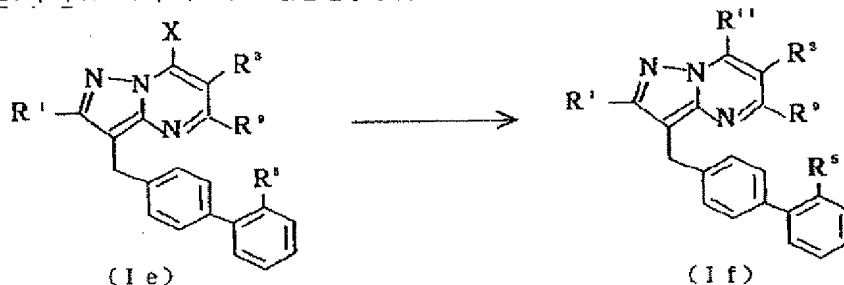
【0039】【式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 及び R^9 は前記と同義。XはCl、Brなどのハロゲン原子を意味する。】で表される。ハロゲン化反応は、N、N-ジメチルアニリン、N、N-ジエチルアニリン、トリエチルアミンなどの脱酸剤の存在下、或いは非存在下、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンなどのハロゲン化剤を使用することにより行うことができる。なお、上記ハロゲン化剤は溶媒も兼ねるので反応 (4) においては特に溶媒を必要としないが、不活性溶媒中でも実施でき、その場合の溶媒は例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどを挙げ★40

★ることができる。また、脱酸剤を用いる場合は、化合物 (I d) 1モルに対して脱酸剤1~10倍モル程度使用し、反応は室温~還流温度、1~3時間程度で行うことができる。

【0040】反応 (5) は、7-ハロゲン体 (I e) を有機溶媒中、求核試薬と反応させて置換化合物 (I f) を得るものであり、反応式 (5)、

【0041】

【式5】



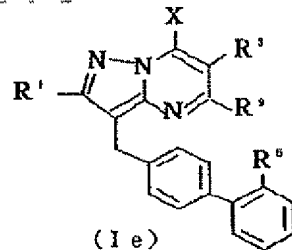
【0042】【式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^9 及び Xは 50 前記と同義。 R^{11} は炭素数C1~4のアルコキシ基、

21

炭素数1～4のアルキルチオ基、または置換基を有していてもよいアミノ基を意味する]で表される。反応

(5)で使用するとしては有機溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。溶媒は用いる求核試薬によって選択するのが好ましい。このような求核試薬は、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、メチルメルカプタン、アンモニア、アルキル

アミンが挙げられる。反応は、試薬及び溶媒の組み合わせ*

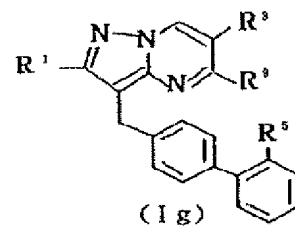


*せによって異なるが、好ましくは、適当な塩基の存在下、氷冷下～還流温度、1時間～10時間程度で行われ、そのような塩基としては、たとえば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシドなどがある。

【0043】反応(6)は、7-ハロゲン体(1e)を有機溶媒中、水素化還元して化合物(1g)を得るものであり、反応式(6)、

【0044】

【式6】



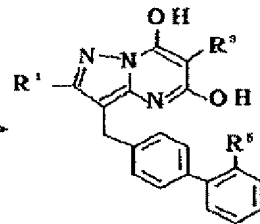
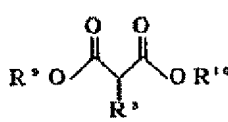
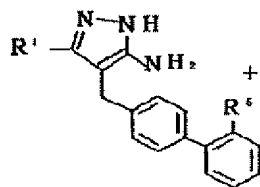
【0045】[式中、R¹、R³、R⁵、R⁹及びXは前記と同義。]で表される。この還元反応は、パラジウム触媒の存在下、メタノール、エタノールなどのアルコール溶媒中、水素ガスを作用させて室温～還流温度、1～12時間程度で行うことができる。

【0046】反応(7)は、3-アミノピラゾール(1※

20※1)とマロン酸ジエステル(111c)を用いて縮合閉環反応を行い、5,7-ジヒドロキシ体(1h)を得るものであり、反応式(7)、

【0047】

【式7】



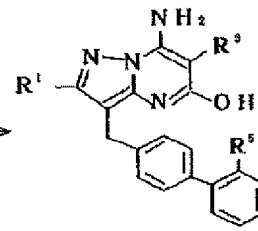
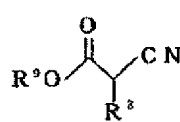
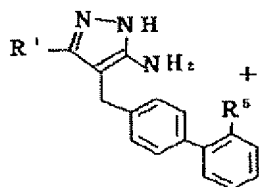
【0048】[式中、R¹、R³、R⁵、R⁹及びR¹⁰は前記と同義。]で表される。この縮合反応は、反応(3)と同様の方法で行うことができる。また、水酸基は、さらに反応(4)～(6)と同様の方法でハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、水素原子に変換することもできる。

★40

★【0049】反応(8)は、3-アミノピラゾール(11)とβ-シアノエステル(111d)を用いて縮合閉環反応を行い、5-ヒドロキ-7-アミノ体(1i)を得るものであり、反応式(8)、

【0050】

【式8】



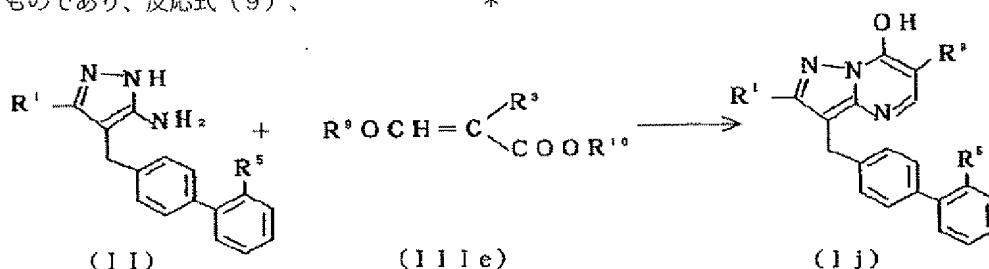
【0051】[式中、R¹、R³、R⁵及びR⁹は前記と同義。]で表される。この縮合反応は、反応(3)と

同様の方法で行うことができる。

【0052】反応(9)は、3-アミノピラゾール(1

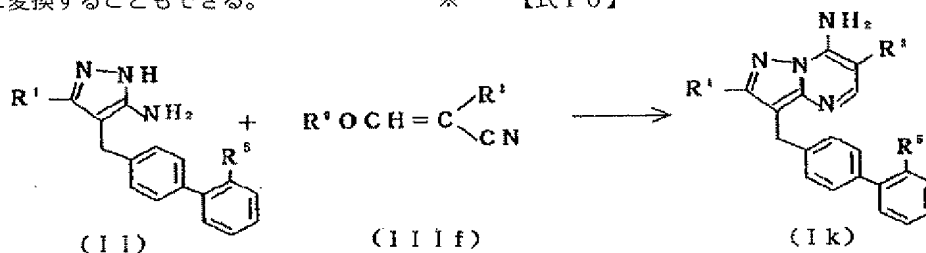
50

I) と 3-アルコキシアクリル酸エステル (I I I d) * 【0053】
を用いて縮合閉環反応を行い、7-ヒドロキシ体 (I
j) を得るものであり、反応式 (9)、 * 【式9】



【0054】【式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^8 及び R^{10}
は前記と同義。】で表される。この縮合反応は、反応
(3) と同様の方法で行うことができる。また、水酸基
は、さらに反応 (4) ~ (6) と同様の方法でハロゲン
原子、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アルキルチオ
基、水素原子に変換することもできる。 ※

※ 【0055】反応 (10) は、3-アミノピラゾール
(I I) と 3-アルコキシアクリロニトリル (I I I
f) を用いて縮合閉環反応を行い、7-アミノ体化合物
(I k) を得るものである、反応式 (10)、
【0056】
【式10】

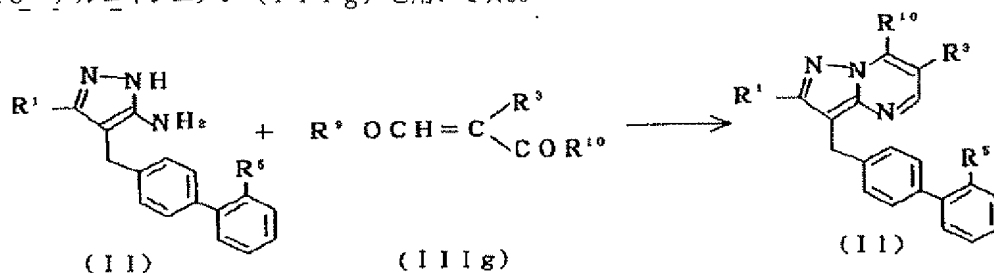


【0057】【式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 および R^9 は前
記と同義。】で表される。この縮合反応は、反応 (3)
と同様の方法で行うことができる。

★縮合閉環反応を行い、化合物 (I I) を得るものであ
り、反応式 (11)、

【0058】反応 (11) は、3-アミノピラゾール
(I I) と 3-アルコキシエノン (I I I g) を用いて★30

【0059】
【式11】

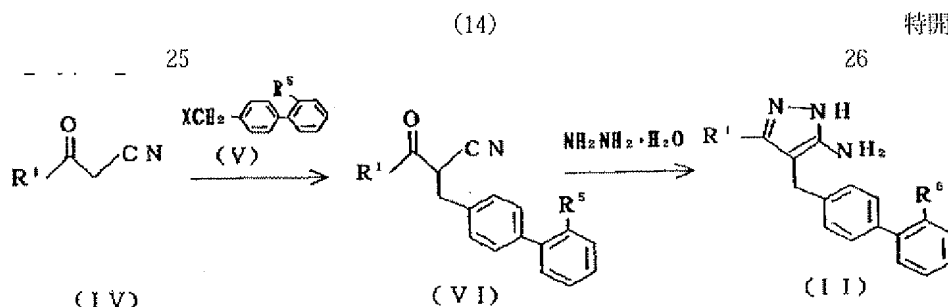


【0060】【式中、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^9 及び R^{10}
は前記と同義。】で表される。この縮合反応は、反
応 (3) と同様の方法で行うことができる。

【0061】また、上記反応において出発原料として使
用される 3-アミノピラゾール (I I) は、例えば以下

40 に示すような方法によって製造することができる。反応
(12) は、反応式 (12)、

【0062】
【式12】



【0063】〔式中、 R^1 、 R^5 及び X は前記と同義。〕で表される。上記反応式に示す β -ケトニトリル(IV)と化合物(V)との反応は、 β -ケトニトリル(IV)1モルに対して化合物(V)を0.25~1倍モル程度使用し、例えば、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの溶媒中で、適当な塩基を用いて氷冷下~60℃、1~5時間で行う。適当な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどが挙げられる。また、閉環縮合反応は、化合物(VI)1モルに対して抱水ヒドラジン(3~5倍モル程度使用し、例えば、エタノールなどのアルコール中、室温~還流温度、1~20時間で行う。更に、 β -ケトニトリル(IV)は例えば、特開昭60-13749号公報に記載の方法で容易に合成でき、化合物(V)は例えば、A. I. Meyers et al. J. Org. Chem., 43, 1372 (1978), または特開昭63-23868号公報に記載の方法によって容易に合成できる。

【0064】上記各反応式に示す方法により得られる化合物は、慣用される分離手段により反応系内より単離され、また精製される。そのような単離・精製手段としては溶媒抽出、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィーなどが挙げられる。更に本発明化合物は、必要により遊離の形態で、または薬理学的に許容される酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩の形態で、または薬理学的に許容されるアンモニウム塩、またはアルカリ金属、或いはアルカリ土類金属(例、ナトリウム、カリウム、カルシウムなど)の金属塩の形態で単離してもよい。

【0065】一般式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩のアンジオテンシンII(AII)拮抗作用は、たとえばAII受容体結合試験、AII昇圧反応抑制試験において認めることができる。

試験例1

AII受容体結合試験は、Chiuらの方法〔Chiu A. T., European J. Pharmacol., 157, pp13 (1988)〕に準じて行った。Wistar系雄性ラット(日本チャールズリバー社供給)より調整した副腎皮質分画(タンパク質濃度:

0.2~0.3g/ml)300 μ lを種々の濃度の被験物質10 μ lと1.5~2.5nMの $[^3H]$ -AII10 μ lを有するトリス緩衝液中で25℃、1時間インキュベートした。氷冷した0.9%生理的食塩水20mlを加えて反応を停止させ、直ちに吸引濾過し、濾紙に回収した受容体結合 $[^3H]$ -AIIを液体シンチレーションカウンターを用いて定量した。被験物質の代わりにDMSOを加えたときの結合量を100%、非標識AII(最終濃度 10^{-5} M)を加えたときの結合量を0%として、各濃度の被験物質存在下での $[^3H]$ -AIIの結合率を算出した。濃度に対する結合率より結合阻害曲線を描き、被験物質の阻害定数 K_i を次式より求めた。 $K_i = IC_{50} / (1 + C/K_d)$, IC_{50} : 結合率50%になる化合物濃度、 C : $[^3H]$ -AIIの濃度、 K_d : 用いた受容体の解離定数。本試験において、代表的な化合物は K_i 値 10^{-5} M以下の活性を示した。

【0066】試験例2

AII昇圧反応抑制試験はWongらの方法〔Wong P. C., J. of Pharm. and Exp. Therap., 252, pp719 (1990)〕に準じて行った。

Crj:Wistar系雄性ラット(9~13週令、日本チャールズリバー社供給)を用いた。試験1週間前にペントバルビタール・ナトリウム麻酔下で大腿動脈および静脈に留置カニューレを施した。試験前日より試験直前まで絶食、水自由摂取の条件下で飼育した。試験当日、動脈カニューレを血圧トランスデューサー(TP-400T, 日本光電社製)に接続し、無麻酔・無拘束下での平均血圧を歪み圧力アンプ(AP-601G, 日本光電社製)を介してサーマルアイレコーダー(RTA-1200, 日本光電社製)で記録した。被験物質を投与前に対照になるAII(300ng/kg)の静脈内投与による昇圧反応を求めた。被験物質(10mg/kg)を経口投与し、その後の各測定点においてAIIを静脈内投与し、同様に昇圧反応を求め、被験物質投与前および投与後の反応を比較して抑制率を求めた。本試験において代表的な化合物は抑制率50%以上の活性を示した。

【0067】

【発明の効果】このようにして製造される本発明化合物、及びその塩は、低毒性でアンジオテンシンIIによ

る血管収縮及び血圧上昇作用を強力に抑制し、高血圧症の治療・予防に有効であり、また、アンジオテンシンⅠ拮抗作用が有効である他の疾患の治療・予防にも有効である。

【0068】医薬として用いる場合、本発明化合物、及びその塩は、製剤の技術分野における通常の方法で、それ自体、或いは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤など剤型にして経口的または非経口的に投与することができる。投与量は、対象疾患、症状の程度、患者の年齢・性別・体重・感受性差、投与方法、投与の時期・間隔、医薬製剤の性質・調剤・種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。経口投与では、通常成人1人あたり約1～1,000mg、好ましくは約5～500mgまた静注では、0.1～3mgを通常1日1～3回にわけて投与するのが好ましい。

【0069】

【実施例】次に、本発明の代表的化合物について参考例、および実施例を挙げてさらに具体的に説明するが、これらが本発明を限定するものでないことはいうまでもない。

【0070】参考例1

2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-3-オキソヘプタンニトリル
氷冷下、3-オキソヘプタンニトリル5.85g(46.7mmol)にDMF100mlを加え、攪拌しながら、64%油性水素化ナトリウム1.75g(48.7mmol)を少量ずつ加えて、約20分間攪拌した。次いで、室温にて4-(2'-シアノフェニル)ベンジルプロマイド5.09g(18.7mmol)のDMF100ml溶液を約1.5時間かけて滴下し、更に約0.5時間攪拌した。反応液に水を加えて、濃塩酸で中和後、トルエンで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；ヘキサン8：酢酸エチル1)にて精製して、目的化合物4.88gを黄色油状物として得た。収率83%。

NMR(CDC1₃) δ: 0.90(3H, t), 1.24-1.42(2H, m), 1.52-1.70(2H, m), 2.63-2.70(2H, m), 3.10-3.37(2H, m), 3.64-3.72(2H, dd), 7.37-7.80(8H, m)。

【0071】参考例2

3-アミノ-5-n-ブチル-4-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール
2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-3-オキソヘプタンニトリル4.85g(15.3mmol)にエタノール15mlを加え、抱水ヒドラジン1.5mlを加えて10時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム30：メタノール1)にて精製して、目的化合物3.12gを黄色飴状物として得た。収率62%。

NMR(CDC1₃) δ: 0.90(3H, t), 1.24-1.43(2H, m), 1.48-1.64(2H, m), 2.55(2H, t), 3.77(2H, s), 7.28-7.78(8H, m)。

【0072】参考例2に記載した方法に準じて下記化合物(参考例3～6)を得た。

10 参考例3

3-アミノ-5-エチル-4-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-3-オキソヘプタンニトリルの代わりに2-[(2'-シアノトリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-3-オキソペンタンニトリルを用いて、目的化合物をヒドラジン塩として得た。

20 NMR(polysol) δ: 1.17(3H, t), 2.46-2.56(2H, q), 3.66(2H, s), 7.00(4H, s), 7.27-7.38(3H, m), 7.48-7.51(1H, m)。

【0073】参考例4

3-アミノ-5-n-プロピル-4-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]ピラゾール

2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-3-オキソヘプタンニトリルの代わりに2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-3-オキソヘキサンニトリルを用いて、目的化合物を黄色飴状物として得た。

30 NMR(CDC1₃) δ: 0.95(3H, t), 1.52-1.71(2H, m), 2.54(2H, t), 3.78(2H, s), 4.61(3H, b), 7.27-7.78(8H, m)。

【0074】参考例5

3-アミノ-5-n-プロピル-4-[(2'-シアノテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ピラゾール

40 2-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-3-オキソヘプタンニトリルの代わりに2-[(2'-シアノトリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-3-オキソヘキサンニトリルを用いて、目的化合物をヒドラジン塩として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ: 0.82(3H, t), 1.37-1.56(2H, m), 2.30-2.38(2H, t), 3.55(2H, s), 6.98(4H, s), 7.27-7.38(3H, m), 7.48-7.51(1H, m)。

【0075】参考例6

3-アミノ-5-n-プロピル-4-「[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル」ピラゾール

2-「(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル」-3-オキソヘプタンニトリルの代わりに2-「[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル」-3-オキソヘプタンニトリルを用いて、目的化合物をヒドラジン塩として得た。

NMR (polysol) δ : 0.87 (3H, t), 1.20-1.38 (2H, m), 1.41-1.56 (2H, m), 2.43 (2H, t), 3.60 (2H, s), 7.04 (4H, s), 7.30-7.47 (3H, m), 7.59-7.65 (1H, m)。

【0076】参考例7

3-アミノ-5-フェニル-4-「[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル」ピラゾール

2-「(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル」-3-オキソヘプタンニトリルの代わりに2-ベンゾイル-3-「[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]プロパンニトリル」を用いて、目的化合物をヒドラジン塩として得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.79 (2H, s), 6.99-7.02 (4H, m), 7.30-7.51 (9H, m)。

【0077】実施例1

2-n-プロピル-5,7-ジメチル-3-「[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル」ピラゾロ「1,5-a」ピリミジン

3-アミノ-5-n-プロピル-4-「[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル」ピラゾール・ヒドラジン 0.70g (1.79mmol) にエタノール10mlを加え、アセチルアセトン0.4ml (3.90mmol) とピペリジン2滴を加えた後、3時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム9:メタノール1) にて精製した。得られた結晶物をジイソプロピルエーテル中で結晶化させ、目的化合物0.68gを白色結晶として得た。収率89%。

融点 (°C): 160-161。

元素分析値 (%) C₂₅ H₂₅ N₇ · 1/4 H₂Oとして

計算値: C 70.15 H 6.01 N 22.91

実測値: C 70.16 H 6.16 N 23.21

NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (3H, t), 1.56-1.75 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.63-2.71 (5H, m), 4.04 (2H,

s), 6.48 (1H, s), 6.95 (2H, d), 7.04 (2H, d), 7.33-7.37 (1H, m), 7.47-7.58 (2H, m), 8.07-8.12 (1H, m)。

【0078】実施例1に記載した方法に準じて下記化合物 (実施例2-8) を得た。

実施例2

2-n-プロピル-5,6,7-トリメチル-3-「[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル」ピラゾロ「1,5-a」ピリミジン

アセチルアセトンの代わりに3-メチル-2,4-ペンタンジオンを用いて、目的化合物を白色結晶として得た。

融点 (°C): 222-224。

元素分析値 (%) C₂₆ H₂₇ N₇ · 1/2 H₂Oとして

計算値: C 69.93 H 6.32 N 21.96

実測値: C 70.07 H 6.12 N 21.99。

20 NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t), 1.54-1.73 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.65 (3H, t), 2.72 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.00 (2H, d), 7.15 (2H, d), 7.41-7.68 (5H, m)。

【0079】実施例3

2-n-プロピル-5-メチル-3-「(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル」ピラゾロ「1,5-a」ピリミジン

30 3-アミノ-5-n-プロピル-4-「[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル」ピラゾール・ヒドラジンおよびアセチルアセトンの代わりに3-アミノ-5-n-プロピル-4-

「(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル」ピラゾールおよび4,4-ジメトキシ-2-ブタノンを用いて、目的化合物を黄色油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t), 1.60-1.78 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.71 (2H, t), 4.20 (2H, s), 6.58 (1H, d), 7.33-7.50 (6H, m), 7.57-7.65 (1H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 8.42 (1H, d)。

【0080】実施例4

2-エチル-5,7-ジメチル-3-「[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル」ピラゾロ「1,5-a」ピリミジン

3-アミノ-5-n-プロピル-4-「[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル」ピラゾール・ヒドラジンの代わりに3-アミノ-5-エチル-4-「[2'-(1H-テトラゾール-5

ール) ビフェニル-4-イル] メチル] ピラゾール・ヒドラジンを用いて、目的化合物を白色結晶として得た。

融点(℃): 194-196. 5。

元素分析値(%) C₂₄ H₂₃ N₇ として

計算値: C 70. 40 H 5. 66 N 23. 94

実測値: C 70. 36 H 5. 66 N 23. 68。

NMR (CDCl₃) δ: 1. 22 (3H, t), 2.

47 (3H, s), 2. 68 (3H, s), 2. 73

(2H, q), 4. 04 (2H, s), 6. 47 (1

H, s), 6. 95 (2H, d), 7. 07 (2H,

d), 7. 33-7. 38 (1H, m), 7. 47-

7. 59 (2H, m), 8. 05-8. 10 (1H,

m)。

【0081】実施例5

2-n-ブチル-5, 7-ジメチル-3-「[2'-
(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル]
メチル] ピラゾロ[1, 5-a] ピリミジン

3-アミノ-5-n-プロピル-4-「[2'- (1H-
テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メ
チル] ピラゾール・ヒドラジンの代わりに3-アミノ
5-n-ブチル-4-「[2'- (1H-テトラゾール
-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ピラゾール
・ヒドラジンを用いて、目的化合物を白色結晶として
得た。

融点(℃): 182-183。

元素分析値(%) C₂₆ H₂₇ N₇ として

計算値: C 71. 37 H 6. 22 N 22. 41

実測値: C 71. 13 H 6. 13 N 22. 56。

NMR (CDCl₃) δ: 0. 92 (3H, t), 1.

26-1. 45 (2H, m), 1. 54-1. 69 (2

H, m), 2. 49 (3H, s), 2. 69 (3H,

s), 2. 72 (2H, t), 4. 08 (2H, s),

6. 47 (1H, s), 7. 01 (2H, d), 7. 1

4 (2H, d), 7. 33-7. 38 (1H, m),

7. 47-7. 58 (2H, m), 8. 14-8. 18

(1H, m)。

【0082】実施例6

2-n-ブチル-5, 7-ビス(トリフルオロメチル)
-3-「[2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビ
フェニル-4-イル] メチル] ピラゾロ[1, 5-a]
ピリミジン

3-アミノ-5-n-プロピル-4-「[2'- (1H-
テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メ
チル] ピラゾール・ヒドラジンおよびアセチルアセトン
の代わりに3-アミノ-5-n-ブチル-4-「[2'-
(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-
イル] メチル] ピラゾール・ヒドラジンおよび1, 1,
1, 5, 5, 5-ヘキサフルオロ-2, 4-ペンタンジ
オンを用いて、目的化合物を白色結晶として得た。

融点(℃): 150-151。

元素分析値(%) C₂₆ H₂₁ F₆ N₇・1/4H₂
Oとして

計算値: C 56. 78 H 3. 94 N 17. 83

実測値: C 56. 81 H 3. 85 N 17. 84。

NMR (CDCl₃) δ: 0. 92 (3H, t), 1.

30-1. 49 (2H, m), 1. 62-1. 77 (2

H, m), 2. 88 (3H, t), 4. 28 (2H,

s), 7. 18 (2H, d), 7. 33-7. 40 (4

H, m), 7. 48-7. 63 (2H, m), 8. 18

-8. 23 (1H, m)。

【0083】実施例7

2-n-ブチル-5, 7-ジメチル-3-「[2'-
シアノビフェニル-4-イル] メチル] ピラゾロ[1, 5
-a] ピリミジン

3-アミノ-5-n-プロピル-4-「[2'- (1H-
テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メ
チル] ピラゾール・ヒドラジンの代わりに3-アミノ
5-n-ブチル-4-「[2'- シアノビフェニル-4
-イル) メチル] ピラゾールを用いて、目的化合物を白
色結晶として得た。

NMR (CDCl₃) δ: 0. 89 (3H, t), 1.

27-1. 45 (2H, m), 1. 53-1. 68 (2

H, m), 2. 58 (3H, s), 2. 72 (3H,

s), 2. 74 (3H, t), 4. 22 (2H, s),

6. 48 (1H, s), 7. 33-7. 50 (6H,

m), 7. 57-7. 65 (1H, m), 7. 74 (1

H, d)。

【0084】実施例8

2-フェニル-5, 7-ジメチル-3-「[2'- (1
H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル]
メチル] ピラゾロ[1, 5-a] ピリミジン

3-アミノ-5-n-プロピル-4-「[2'- (1H-
テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メ
チル] ピラゾール・ヒドラジンの代わりに3-アミノ
5-フェニル-4-「[2'- (1H-テトラゾール-
5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ピラゾール
を用いて、目的化合物を白色結晶として得た。

融点(℃): 190-192。

元素分析値(%) C₂₈ H₂₃ N₇ として

計算値: C 73. 50 H 5. 07 N 21. 40

実測値: C 73. 45 H 5. 28 N 21. 05。

NMR (CDCl₃) δ: 2. 54 (3H, s), 2.

78 (3H, s), 4. 29 (2H, s), 6. 57

(1H, s), 6. 99 (2H, d), 7. 14 (2

H, d), 7. 34-7. 56 (6H, m), 7. 65

-7. 70 (2H, m), 8. 11-8. 16 (1H,

m)。

【0085】実施例9

2-n-プロピル-7-メチル-3-「[2'- (1H

10

20

30

40

50

ーテトラゾールー5-イル) ビフェニルー4-イル) メチル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンー5-カルボン酸

実施例1に記載した方法に準じて、3-アミノ-5-n-プロピル-4-〔〔2'- (1H-テトラゾールー5-イル) ビフェニルー4-イル) メチル] ピラゾール・ヒドラジンと2, 4-ジオキソ吉草酸エチルを用い、5-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-7-メチル-3-〔〔2'- (1H-テトラゾールー5-イル) ビフェニルー4-イル) メチル] ピラゾロ [1, 5-a] 10 ピリミジンと7-エトキシカルボニル-2-n-プロピル-5-メチル-3-〔〔2'- (1H-テトラゾールー5-イル) ビフェニルー4-イル) メチル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンの混合物を得た。この混合物0.50g (1.03mmol) にエタノール15mlを加え、攪拌しながら、1N-水酸化ナトリウム水溶液を10ml加えて0.5時間加熱還流した後、1N-塩酸10mlを加えて中和した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム30:メタノール1) にて精製した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗淨して、目的化合物0.13gを白色結晶として得た。収率32%。

融点(℃): 185-186。

元素分析値(%) $C_{25} H_{23} N_7 O_2 \cdot 1/4 H_2 O$ として

計算値: $C 65.56 H 5.17 N 21.41$

実測値: $C 65.71 H 5.26 N 20.68$ 。

NMR (poly sol) δ : 0.94 (3H, t), 1.61-1.80 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.73 (3H, t), 4.14 (2H, s), 7.07 (2H, d), 7.16 (2H, d), 7.41-7.58 (4H, m), 7.74-7.77 (1H, m)。

【0086】実施例10

2-n-プロピル-5-メチル-3-〔〔2'- (1H-テトラゾールー5-イル) ビフェニルー4-イル) メチル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン 実施例3で得られた2-n-プロピル-5-メチル-3-〔〔2'- シアノビフェニル-4-イル) メチル] ピラゾロ [1, 5-a] 10 ピリミジン1.40g (3.82mmol) をキシレン40mlに加え、ナトリウムアジド0.50g (7.69mmol) と塩化トリブチルスズ2.49g (7.26mmol) を加えて36時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン:メタノール:濃アンモニア水の混合溶液 (混合比; 5:3:1) 50mlを加えて室温で6時間攪拌した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム30:メタノール1およびクロロホルム9:メタノール1) にて精製した。得られた結晶物をジイソ

プロピルエーテル中で結晶化させ、目的化合物0.94gを微黄色結晶として得た。収率60%。

融点(℃): 209-211。

元素分析値(%) $C_{24} H_{23} N_7 \cdot 1/4 H_2 O$ として

計算値: $C 69.23 H 5.72 N 23.68$

実測値: $C 69.61 H 6.02 N 23.43$ 。

NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (3H, t), 1.54-1.73 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.64 (2H, t), 4.04 (2H, s), 6.57 (1H, d), 6.98 (2H, d), 7.09 (2H, d), 7.35-7.40 (1H, m), 7.47-7.60 (2H, m), 8.06-8.10 (1H, m), 8.35 (1H, d)。

【0087】実施例11

2-n-ブチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-3-〔〔2'- シアノビフェニル-4-イル) メチル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

3-アミノ-5-n-ブチル-4-〔〔2'- シアノビフェニル-4-イル) メチル] ピラゾール1.06g (3.21mmol) を酢酸4mlに加え、アセト酢酸メチル0.27ml (3.29mmol) を加えた後、3時間加熱還流した。反応混合物に水20mlを加えて、析出した結晶を濾別した。得られた結晶を酢酸エチルから再結晶して、目的化合物0.98gを白色結晶として得た。収率77%。

NMR (CDCl₃) δ : 0.81 (3H, t), 1.17-1.35 (2H, m), 1.46-1.62 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.55 (3H, t), 3.93 (2H, s), 5.53 (1H, s), 7.15 (2H, d), 7.36-7.48 (4H, m), 7.59-7.68 (1H, m), 7.75 (1H, d), 10.07 (1H, s)。

【0088】実施例11に記載した方法に準じて下記化合物 (実施例12) を得た。

実施例12

2-n-ブチル-5, 6-ジメチル-7-ヒドロキシ-3-〔〔2'- シアノビフェニル-4-イル) メチル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

アセト酢酸メチルの代わりに2-メチルアセト酢酸エチルを用いて、目的化合物を白色結晶として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 0.79 (3H, t), 1.15-1.34 (2H, m), 1.43-1.58 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.52 (3H, t), 3.89 (2H, s), 7.12 (2H, d), 7.35-7.47 (4H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, d), 9.98 (1H, s)。

【0089】実施例13

2-n-プロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-3-

35

「[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル」ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

3-アミノ-5-n-プロピル-4-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ピラゾール・ヒドラジン1.50g (3.84mmol) にエタノール10mlおよびアセト酢酸メチル1.4ml (17.11mmol) を加えて、5時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を15%水酸化ナトリウム水溶液40mlに溶解して10

1N-塩酸で弱酸性にした。析出した結晶を濾別して、目的化合物1.75gを白色結晶として得た。収率99%。

融点(°C): 265 (分解)。

元素分析値(%) C₂₄ H₂₃ N₇ O・2H₂Oとして

計算値: C62.46 H5.90 N21.24

実測値: C62.60 H5.41 N21.13。

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85 (3H, t), 1.43-1.61 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.45 (2H, t), 3.92 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.01 (4H, s), 7.36-7.57 (4H, m)。

【0090】実施例13に記載した方法に準じて下記化合物(実施例14~15)を得た。

実施例14

2-n-ブチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-3-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

3-アミノ-5-n-プロピル-4-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ピラゾール・ヒドラジンの代わりに3-アミノ-

36

5-n-ブチル-4-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ピラゾール・ヒドラジンを用いて、目的化合物を白色結晶として得た。

融点(°C): 200-202。

元素分析値(%) C₂₆ H₂₆ N₇ O・H₂Oとして

計算値: C65.63 H5.95 N21.43

実測値: C65.60 H5.45 N21.64。

NMR (polysol) δ: 0.78 (3H, t), 1.15-1.34 (2H, m), 1.41-1.57 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.53 (2H, t), 3.91 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.89 (4H, s), 7.34-7.54 (3H, m), 7.70 (1H, d)。

【0091】実施例15

2-n-プロピル-7-ヒドロキシ-5-フェニル-3-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

20 アセト酢酸メチルの代わりにベンゾイル酢酸エチルを用いて、目的化合物を淡黄色結晶として得た。

融点(°C): 169-172。

元素分析値(%) C₂₉ H₂₆ N₇ O・3/4H₂Oとして

計算値: C69.51 H5.33 N19.56

実測値: C69.72 H5.13 N19.04。

NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85 (3H, t), 1.42-1.61 (2H, m), 2.43 (3H, t), 4.06 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.99-7.14 (4H, m), 7.49-7.68 (7H, m), 7.75-7.80 (2H, m)。

【表5】

30

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
189	OE t	Et	H	OMe	Tet
190	CH=CHCH ₃	H	H	H	
191		H	H	Me	
192		H	COOH	Me	
193		H	H	OMe	
194		Me	H	H	
195		Me	H	Me	
196		Me	H	Cl	
197		Me	H	OMe	
198		Me	H	SMe	
199		Me	H	COOH	
200		Me	Me	Me	
201		Me	COOH	Cl	
202		Me	COOH	OMe	
203		Me	CH ₂ OH	OH	
204		Me	CH ₂ OMe	OMe	
205		CF ₃	H	CF ₃	
206		Et	H	Et	
207		Et	H	OMe	
208		COOH	H	OE t	
209		COOH	H	Me	
210		CONH ₂	H	Me	
211		CH ₂ OH	H	H	
212		CH ₂ OH	H	Me	
213	Ph	Me	H	Me	CN
214	Bu	Me	H	Me	
215	Bu	Me	H	OH	
216	Bu	Me	Me	OH	

フロントページの続き

(72)発明者 中越 一郎
 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
 興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 藤原 寛
 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
 興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 木村 富美夫
 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
 興産株式会社宇部研究所内